

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. N. Henning

Untersuchungen über die Häufigkeit der Klärinsuffizienz

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Ulrich Degener

aus Wilhelmshaven



Dekan: Professor Dr. A. Windorfer

Referent: Professor Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 10. 1962

8. Aug. 1962

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning)

Untersuchungen über die Häufigkeit der Klärinsuffizienz

von H. SCHÖN und U. DEGENER

Zusammenfassung: Mittels des Fettklärtestes unter Verwendung von J^{131} -markiertem Olivenöl wurden 120 Patienten mit atherosklerotischen oder zu Atherosklerose prädisponierenden Krankheiten untersucht. Die früheren Ergebnisse, daß bei der hyperlipämischen Atherosklerose eine Störung im Neutralfetttransport besteht, konnten bestätigt werden. Der Fettklärtest ist zur Erkennung einer Klärinsuffizienz und zur Therapiekontrolle bei solchen Fett-Transportstörungen gut geeignet.

In früheren Arbeiten ist auf die Bedeutung der Retentionshyperlipämie für die Atherogenese hingewiesen worden (1 bis 5). Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen, die in der Höhe des Cholesterinspiegels im Blut (6 bis 11) oder in der Vermehrung bestimmter Lipoproteidklassen (12 bis 18) den wesentlichen pathologischen Faktor sehen, unterstreichen die bisher vorgelegten Befunde die Bedeutung des Neutralfetttransportes im Blut. Dabei wird gleichzeitig eine Vermehrung des Blutcholesterins als sekundär angesehen. Das Ziel dieser Untersuchungen war es, weitere Belege über die Häufigkeit der Klärinsuffizienz bei verschiedenen Krankheiten beizubringen.

Methoden und Material:

Es wurde die von Schön u. Hagemann (19) angegebene Methode angewandt. Nur gaben wir statt des Fetttrunkes (12,5 g/m² Körperoberfläche Olivenöl mit 1%iger Karboxymethylzellulose im Mischverhältnis 1:1) reine Molkerei-Sahne (etwa 30% Fettgehalt) in entsprechender Menge, dazu 25—50 $\mu\text{C J}^{131}$ -markierten Olivenöls in einer Gelatine kapsel.* Es wurden insgesamt 120 Patienten der Fettbelastung unterzogen. Dabei handelte es sich um folgende Krankheitsbilder: Diabetes mellitus 30; allgem. Arteriosklerose 13; Herzerkrankungen 10; Hypertonie 7; Adipositas versch. Genese 6; Vegetative Dystonie 6; Polyarthrit 5; Magenerkrankungen 5; Nephritis 4; Darmerkrankungen 3; Hepatitis 3; Fettleber 2; Hypotonie 2; Magersucht 2; Harnwegsinfekt 2 und 20 Patienten mit anderen Krankheiten.

Die Auswertung richtete sich nach den Angaben von Schön u. Hagemann (19).

Ergebnisse:

Der systematischen **Kurvenauswertung** liegen die nach Schön u. Hagemann (19) an eine Normalkurve zu stellenden Anforderungen zugrunde:

1. Normaler Gipfelbereich.

Der Gipfelbereich für Gesamtaktivität (GA) (1,25 bis 2,5%/1000 ml Plasma) und Fettaktivität (FA) (0,6 bis 1,2%/1000 ml Plasma) wurden aus der Literatur (20, 21) übernommen und an eigenen Meßwerten kontrolliert.

2. Die Klärzahl (KZ).

Als Normalwert der Klärzahl (= Geschwindigkeit des Fettabtransportes aus dem Blut) wurde 2 angenommen. Alle Werte unter 2 geben eine gestörte Fettklärung an.

3. Die Abbauzahl (AZ).

AZ = Gipfelgesamtaktivität : Gipfelfettaktivität. Sie gibt einen Anhalt über die Geschwindigkeit des Fettabbaus. Als Normalbereich gilt 1,9 bis 2,5. Werte unter 1,9 deuten einen verzögerten Fettabbau an.

4. Normaler 24-Stunden-Wert.

Der 24-Std.-Wert der Gesamtaktivität soll nicht über 0,5%/1000 ml Plasma, der der Fettaktivität nicht über 0,25%/1000 ml Plasma liegen.

Tabelle 1

Die Aufgliederung der Klärinsuffizienz in schwach und hoch-

*) Hergestellt von der Fa. Buchler, Braunschweig.

gradig ist willkürlich nach den geforderten Normalwerten getroffen worden. Zwei pathologische Werte gelten als schwache Klärinsuffizienz.

Diagnose	normal	Klärinsuffizienz		Summe
		schwach	hochgradig	
Diabetes mellitus	1	9	20	30
Arteriosklerose	0	3	10	13
Herzerkrankungen, degen.	2	4	4	10
Hypertonie essentiell	0	1	6	7
Adipositas	0	1	5	6
Veg. Dystonie	1	2	3	6
Polyarthritis	0	2	3	5
Magenerkrankungen	1	1	3	5
Nephritis	0	0	4	4
Darmerkrankungen	1	0	2	3
Hepatitis	0	3	0	3
Fettleber	0	1	1	2
Hypotonie	1	1	0	2
Magersucht	0	0	2	2
Harnwegsinfekt	0	0	2	2
Andere Krankheitsbilder	2	10	8	20
	9	38	73	120
	7,5%	31,7%	60,8%	100%

Systematische Kurvenauswertung:

a) Normale Kurven.

Es waren auf Grund der spezifischen Themenstellung nur wenige Normalkurven zu erwarten. Abb. 1 zeigt eine der 9 gefundenen Normalkurven.

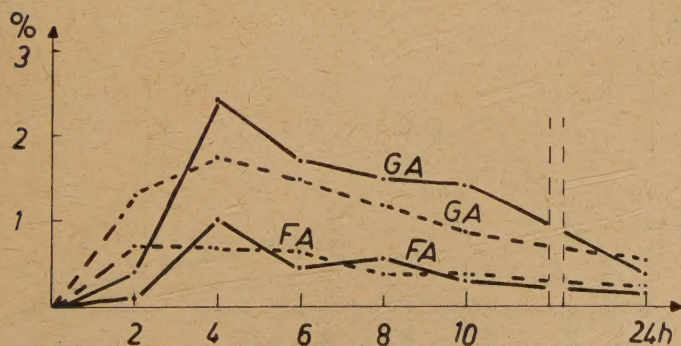


Abb. 1: Ermittelte normale Kurve im Vergleich mit der finnischen Normalkurve (--- = finn. Normalkurve).

b) Anomale Kurven.

1. Normaler Gipfelbereich.

aa) Bis auf die erhöhten 24-Std.-Werte normale Kurven fanden wir bei 4 Patienten (Abb. 2).

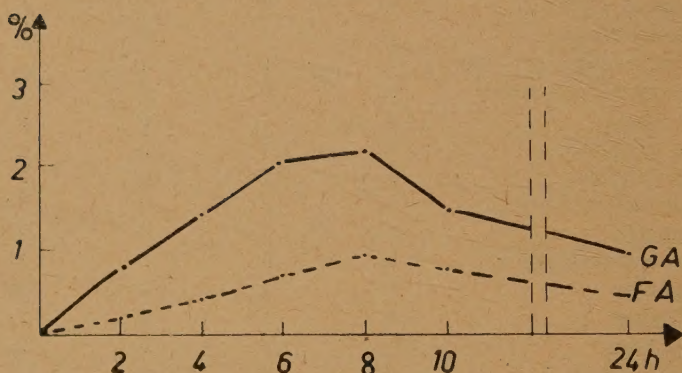


Abb. 2: Erhöhter 24-Stunden-Wert bei sonst normalen Werten.

bb) Einen gestörten „Fettabbau“ bei sonst normalen Werten fanden wir bei 4 Patienten (Abb. 3). 7 Patienten zeigen eine erhöhte AZ, die nach Hagemann auf eine gestörte Jodklärung aus dem Blut schließen läßt.

cc) In AZ und KZ pathologische Werte ergaben sich bei 7 Patienten.

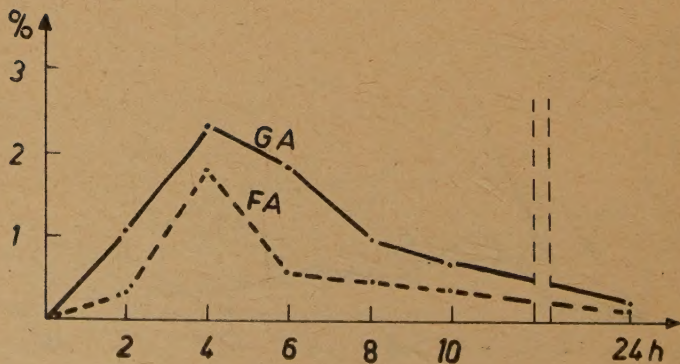


Abb. 3: Gestörter „Fettabbau“ mit AZ 1,3 bei sonst normalen Werten.

2. Anomaler Gipfelbereich

- aa) Bei 15 Patienten fanden wir einen abweichenden Gipfelbereich, die anderen Werte waren im Bereich der Norm und/oder im Grenzbereich.
- bb) Abb. 4 stellt die Kurve eines Patienten dar, der neben weiteren 9 einen anomalen 24-Stunden-Wert aufwies.

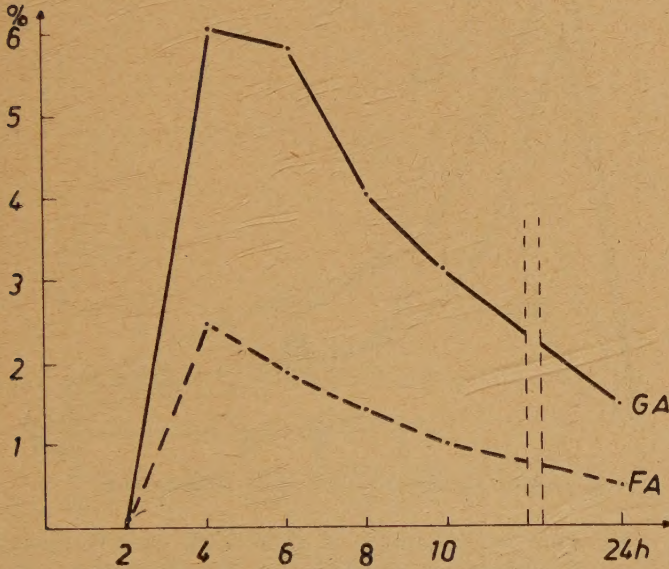


Abb. 4: Anomaler Gipfelbereich und 24-Stunden-Wert.

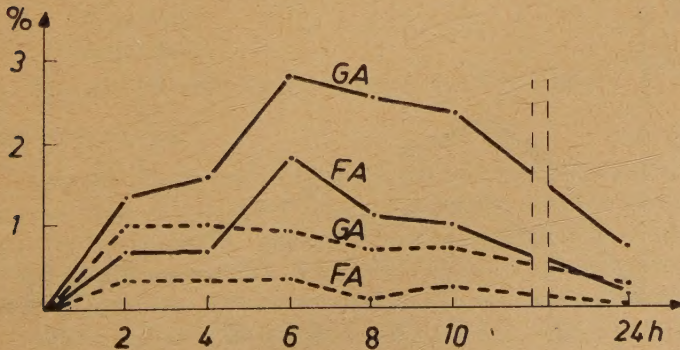


Abb. 5: Klärverzögerung mit Klärzahl von 1,3 und 1,0.

cc) Eine anomale Fettklärung aus dem Blut bei sonst normalen Werten fanden wir bei insgesamt 14 Patienten (Abb. 5).

dd) Nicht normale Abbauzahlen ergaben sich bei 20 Patienten. Abb. 6 zeigt 2 typische Fälle.

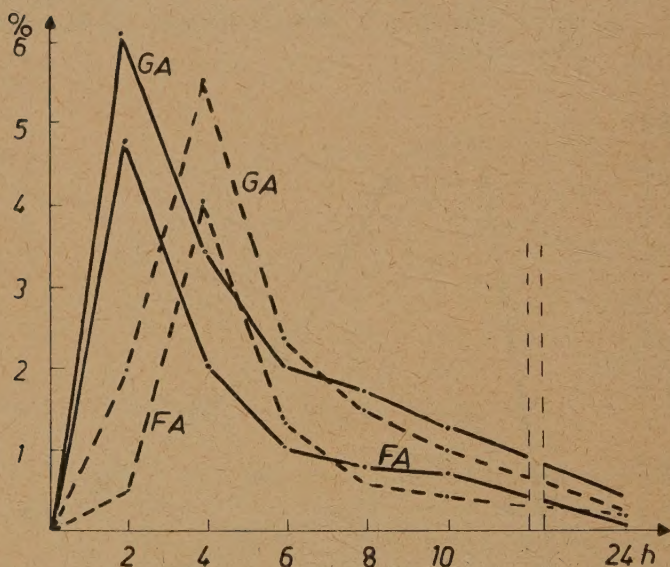


Abb. 6: Nicht normale Abbauzahl bei anomalem Gipfelbereich.

ee) Eine beschleunigte (8 Patienten) oder verzögerte (5 Patienten) Fettklärung bei gestörtem „Fettabbau“ zeigten 13 Patienten (Abb. 7).

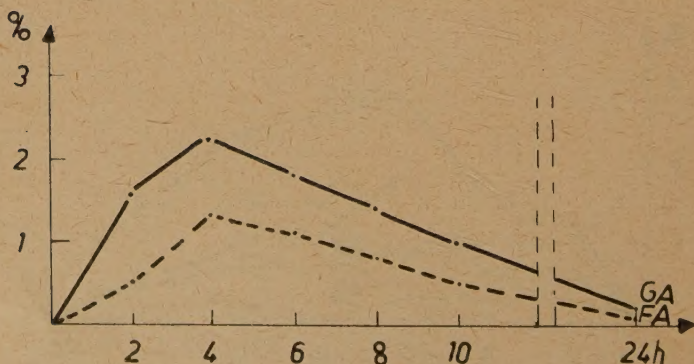


Abb. 7: Patient Nr. 114 mit KZ 1,6 und AZ 1,2.

ff) Bei 6 Patienten finden sich bis auf den 24-Std.-Wert der Fettaktivität in allen anderen Kriterien pathologische Ergebnisse.

gg) Abb. 8 zeigt einen von zwei Patienten, die bis auf die Abbauzahl anomale Werte aufwiesen.

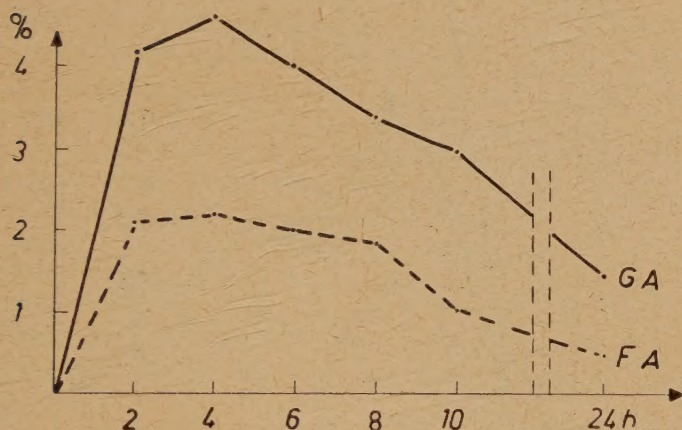


Abb. 8: Alle Werte bis auf die Abbauzahl sind anomal.

3. Vollkommen anomale Kurven.

Bei 11 Patienten zeigten sich vollkommen anomale Kurvenläufe. Dabei handelte es sich um folgende Krankheitsbilder:

Arteriosklerose, allgem.	4
Diabetes mellitus	3
Chronische Nephritis	2
Hypertonie	1
Magersucht	1

Die Abb. 9 zeigt zwei besonders typische Fälle.

Diskussion:

Wie die Ergebnisse zeigen, finden wir nach Gabe von J¹³¹-markiertem Olivenöl bei einem nicht ausgewählten Krankengut im Durchschnitt 60% eindeutig pathologische Kurven des Fettabtransportes aus dem Blut. Diese von uns kurz als **Klärinsuffizienz** bezeichnete Abweichung von der Norm ist im wesentlichen in einer Störung des Triglyzerid-Transportes und -Stoffwechsels zu suchen, wie die früher angestellten

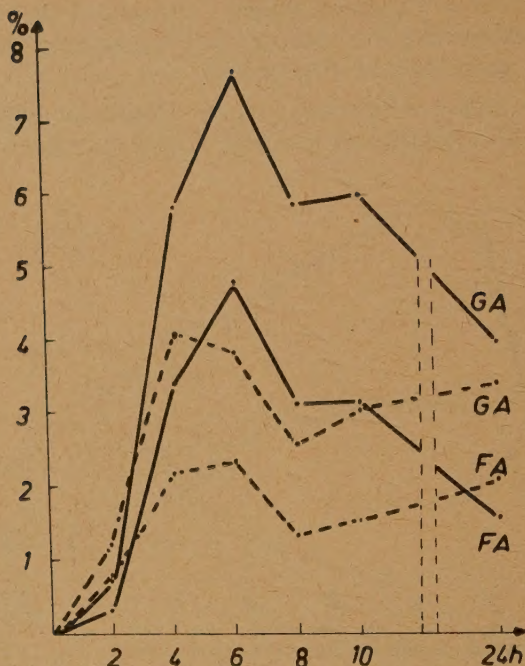


Abb. 9: In allen 4 Kriterien anomale Kurvenverläufe.

Vergleichsuntersuchungen über Höhe des Gesamtfettspiegels und Häufigkeit der Klärinsuffizienz ausweisen. Ohne weiteren Untersuchungen vorzugreifen, ist man auf Grund der bislang bekannten Tatsachen berechtigt, hierfür eine Störung im Fettklärsystem anzunehmen. Es läßt sich allerdings noch nicht entscheiden, ob ausschließlich das Fehlen des von Korn als Lipoproteidlipase beschriebenen Klärfaktors (22, 23, 24) verantwortlich ist, oder ob hierfür auch noch andere Faktoren eine Rolle spielen (25): z. B. bietet die Verbesserung der Fettklärung durch körperliche Arbeit hierfür gewisse Anhaltspunkte (26 bis 31).

Die **Auswertung** der von uns erhaltenen Kurven verlangt wegen ihrer Unterschiedlichkeit die Aufstellung einiger charakteristischer Punkte, die es gestatten, normale von pathologischen Verläufen zu trennen. In der methodischen Untersuchung des Fettklärtestes stellten wir folgende Kriterien auf (19):

1. Höhe des Gipfelwertes.
2. Höhe des 24-Stunden-Wertes.
3. Schnelligkeit des Abtransportes (= Klärzahl).
4. Schnelligkeit der Freisetzung von fettgebundenem Jod (= Abbauzahl).

Diese vier Kriterien beschreiben zwar den Kurvenverlauf nur unvollkommen, sind aber für die Auswertung unerlässlich.

Abweichungen des Gipfelwertes nach oben müssen nicht in jedem Fall auf einen verzögerten Fettabtransport hinweisen, sondern können auch durch einen gesteigerten Einstrom des markierten Fettes (beschleunigte Resorption) bedingt sein. Als sicher pathologisch ist eine solche Kurve erst dann zu werten, wenn der Abstrom des markierten Fettes verlangsamt erfolgt, was sich bei hochgradiger Klärinsuffizienz (essentielle Hyperlipämie) durch den langsamen Abfall der Fettaktivität und/oder einen mehr als 0,25%/1000 ml Plasma betragenden 24-Stunden-Wert der Fettaktivität dokumentiert.

Der vermehrte Einstrom markierten Fettes in die Blutbahn kann zur Folge haben, daß der Klärmechanismus für nur kurze Zeit überfordert wird und so die „Abbauzahl“ zu geringe Werte anzeigt. Daraus folgt, daß ein hoher Gipfelwert mit einer pathologischen „Abbauzahl“ nur dann als Klärinsuffizienz gewertet werden darf, wenn gleichzeitig die Klärung verzögert ist. Bei normalen Gipfelwerten ist eine pathologische „Abbauzahl“ hingegen nahezu beweisend für eine Insuffizienz des Klärsystems.

Der erniedrigte Gipfelwert hat im Rahmen der Funktionsprüfung des Fetttransportes bei der hyperlipämischen Atherosklerose keine so große Bedeutung wie bei der Resorptionsprüfung mit J^{131} -markierten Fetten. Dennoch kommt ihm zusammen mit der „Abbauzahl“ und der „Klärzahl“ insofern eine gewisse Bedeutung zu, als auch bei niedrigen Kurvenverläufen Abtransportstörungen erkannt werden können.

Einer Vereinfachung des Fett- und Klärtests (weniger zahlreiche Blutentnahmen) steht die Tatsache entgegen, daß sich beim einzelnen Patienten der Höhepunkt der Aktivitätskurve nicht voraussagen läßt.

Die von uns mit dem Fettklärtest erhaltenen bisherigen Ergebnisse erfahren durch die vorgelegten Untersuchungen

eine weitere Stütze. Es ist offenbar durch eine solche Funktionsprüfung der Schnelligkeit des Neutralfettumsatzes besser als durch Differenzierung verschiedener Lipoproteidspektren (32, 33, 34) möglich, Störungen des Neutralfettabtransportes zu erfassen. Dabei liegt es allerdings in der Art des Vorgehens begründet, daß wir zunächst keine genauen Aussagen über die Ursachen der Klärinsuffizienz machen können. In weiteren Untersuchungen soll die Verteilung des markierten Fettes in den einzelnen Lipoproteidfraktionen verfolgt werden.

Prinzipiell dürfte es jedoch mit unseren Untersuchungen bewiesen sein, daß es bei Erkrankungen, die primär oder sekundär mit einer Atherosklerose einhergehen, in einem erstaunlich hohen und regelmäßigen Prozentsatz zu einem längeren Verweilen des resorbierten Nahrungsfettes im Blut kommt. Hierdurch muß der Blutneutralfettspiegel zwangsläufig ansteigen, wobei die anderen Fettinhaltsstoffe des Serums, besonders das Cholesterin, sekundär an dieser Fettvermehrung teilhaben. Der endgültige Beweis für die Richtigkeit unserer Anschauungen wird allerdings erst dadurch erbracht werden können, wenn es gelingt nachzuweisen, daß durch eine konsequent durchgeführte Behandlung der Klärinsuffizienz (z. B. durch Polyensäuren) die Mortalität an atherosklerotischen Gefäßleiden verringert werden kann. Ein solcher Effekt ist nur bei der hyperlipämischen Atherosklerose zu erwarten, hingegen nicht bei der reinen Form der hypercholesterinämischen Atherosklerose. Die Anhäufung von Neutralfett im Serum und das Unvermögen des Organismus, dieses Fett zu „klären“, ist lediglich die Folge einer Störung im Fettklärmeechanismus, so daß die Fette nur als indirekt auslösende Faktoren für die Entstehung der Atherosklerose angesehen werden können. Die Ursachen dieses Defektes sind unbekannt.

Schrifttum: 1. Henning, N. u. Schön, H.: Fette und Seifen, 61 (1959), S. 1207. — 2. Schön, H.: Med. Klin. (1959), S. 1394. — 3. Henning, N., Schön, H. u. Fahsold, W.: Dtsch. med. Wschr. (1960), S. 777. — 4. Schön, H.: Med. Klin. (1960), S. 260. — 5. Schön, H.: Med. Klin. (1960), S. 2195. — 6. Salykow, S.: Zieglers Beitr. allgem. Path. und pathol. Anatomie, 57 (1914), S. 415. — 7. Page, J. H.: Ann. Int. Med., 14 (1949), S. 1741. — 8. Keys, A., Mickelsen, O., Miller, N. O., Hayes, E. R. u. Todd, R. L.: J. clin. Invest., 29 (1950), S. 1347. — 9. Barr, D. P.: Circulation, 8 (1953), S. 641. — 10. Ahrens, E. A., Hirsch, J., Insull, W., Tsaltas, Th. T., Blomstrand, R. u. Peterson, M. L.: Lancet, 1 (1957), S. 943. — 11. Boyd, G. S. u. Oliver, M. F.: Cholesterol; Chemistry, Biochemistry and Pathology. Herausgegeben von Cook, R. P., Academic Press, Inc., New York (1958), S. 187. — 12. Rosenthal, S. R.: Arch. Path., 18 (1934), S. 473, 660, 827. — 13. Katz, L. N. u. Stammler, J.: Experi-

mental Atherosclerosis. Springfield, Ill., Charles C. Thomas (1953). — 14. Page, J. H.: *Circulation*, 10 (1954), S. 1. — 15. Gofman, J. W.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 64 (1956), S. 590. — 16. Lawry, E. Y., Mann, G. V., Peterson, A., Wysocki, A. P., O'Connell, R. u. Stare, F. J.: *Amer. J. Med.*, 23 (1957), S. 269. — 17. Eder, H. A.: *Amer. J. Med.*, 23 (1957), S. 268. — 18. Page, J. H.: Editor: *Chemistry of Lipides as Related to Atherosclerosis*. Springfield, Ill., Charles C. Thomas (1958). — 19. Schön, H. u. Hagemann, F.: *Med. Welt*, i. Druck. — 20. Berkowitz, D., Sklaroff, D., Woldow, A., Jacobs, A. G. u. Likoff, B.: *Ann. intern. Med.*, 50 (1959), S. 247. — 21. Siurala, M., Lamberg, B.-A., Turulla, K. u. Härkönen, P.: *Ann. Med. Exp. Fenn.*, 37 (1953), S. 424—438. — 22. Korn, E. D.: *J. Biol. Chem.*, 215 (1955), S. 1. — 23. Korn, E. D. u. Quigley, T. W.: *Biochim. biophys. acta*, 48 (1955), S. 143. — 24. Korn, E. D.: *J. Biol. Chem.*, 215 (1955), S. 15. — 25. Páv, J. u. Wenkeova, J.: *Clin. Chim. (A.)*, 5 (1960), S. 90. — 26. Morris, J. A., Heady, J. A., Raffle, P. A. B., Roberts, C. G. u. Parks, J. W.: *Lancet*, 2 (1953), S. 1052 u. 1111. — 27. Morris, J. N. u. Hardy, J. A.: *Brit. J. Industr. Med.*, 10 (1953), S. 245. — 28. Morris, J. N.: *Brit. med. J.*, 2 (1955), S. 395. — 29. Mann, G. B., Teel, K., Hayes, O., McNally, A. u. Bruno, D.: *New Engl. J. Med.*, 253 (1955), S. 349. — 30. Taylor, H. L., Anderson, J. T. u. Keys, A.: *Circulation*, 16 (1956), S. 516. — 31. Mayer, J., Zomzely, C. u. Stare, F. J.: *Experimentia*, 13 (1957), S. 250. — 32. Gofman, J. W., Lindgren, F., Mantz, W., Elliot, H., Hewitt, J., Strisower, B., Herring, V. u. Lyon, Th. P.: *Science*, 111 (1950), S. 166. — 33. Schettler, G.: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.*, 59 (1953), S. 194. — 34. Gofman, J. W. et al.: *Circulation*, 14 (1956), S. 691.

Anschr. d. Verff.: Priv.-Doz. Dr. med. H. Schön u. U. Degener, Medizinische Universitäts-Klinik, 852 Erlangen, Krankenhausstraße 12.

DK 616.153.915

LEBENS LAUF

Am 15. April 1936 wurde ich, Ulrich, Julius, Otto Degener, als erstes Kind des Studienprofessors Günter Degener und seiner Ehefrau Erika Degener, geborene Parlow, in Wilhelmshaven geboren und im evangelisch-lutherischen Glauben getauft.

Meine Schulbildung schloß ich mit dem Abitur an der Oberrealschule in Nürnberg vom 19. Juli 1956 ab. Im Winter-Semester 1956/57 begann ich mit dem vorklinischen Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, das ich mit dem Physikum am 27. Februar 1959 abschloß. Es folgte ein klinisches Semester an der Universität Wien und 5 weitere an der hiesigen Friedrich-Alexander-Universität.

Das Medizinstudium beendete ich mit dem Staatsexamen am 2. August 1962.

